

236.

Forensisch-chemische Untersuchungen

über das

Colocythin und Elaterin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten medicinischen Facultät der Kaiserl.
Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Ernst Johannson.

Ordentliche Opponenten:

Prof. Dr. E. Raehlmann. — Prof. Dr. B. Körber. — Prof. Dr. G. Dragendorff.

Dorpat.

Druck von H. Laakmann's Buch- und Steindruckerei

1884.



Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Dorpat, den 15. Mai 1884.

Nr. 201

Decan: Stieda.

D 74988

Meinen hochverehrten Lehrer, Hrn. Prof. Dr. G. Dragendorff, sage ich für die Liebenswürdigkeit, mit der er mich bei vorliegender Untersuchung in jeder Weise unterstützt hat, meinen innigsten Dank. Desgleichen bitte ich Herrn Prof. Dr. E. Raehlmann, dessen Assistent zu sein ich die Ehre habe, für die vielfache wissenschaftliche Anregung meinen Dank entgegenzunehmen.

Das Colocynthin beansprucht in gerichtlich-chemischer Hinsicht kein geringes Interesse. In der Litteratur ist eine ganze Reihe von Intoxicationen bekannt, welche theils nach langer Krankheitsdauer zur Genesung führten, theils den Tod nach sich zogen. Wenn auch die Coloquinten heutzutage nicht mehr in so ausgedehntem Maasse wie früher angewandt werden, da wir andere, gleichfalls sicher wirkende und weniger gefährliche Abfuhrmittel besitzen, so werden sie immerhin noch oft genug empfohlen. Auch enthalten viele von Charlatanen angepriesene Geheimmittel beträchtliche Mengen Colocynthin. Beabsichtigte Vergiftungen sind nicht bekannt, sondern jedesmal, wenn Unglücksfälle nach Gebrauch von Coloquinten vorlagen, waren diese als Medicament auf Rath von Laien in zu grossen Dosen eingenommen worden. Es ist auch kaum denkbar, daß eine so eminent bittere Substanz zu prämeditirten Vergiftungen benutzt werden könnte.

Schon Dodonaeus¹⁾ erwähnt einen Todesfall, wo einem Mann eine Drachme Coloquinten per Klysma beigebracht worden war. Dodonaeus sagt, nach dem Tode sei Blut aus dem After geflossen. Eine andere Vergiftung giebt Hoyer²⁾ an: es handelte sich um einen 17jährigen Jüngling, bei dem nach Genuß eines Coloquinteninfuses sich Schwäche,

1) Schenk, Obs. med. p. 980, Frcf. 1609.

2) Obs. p. 279.

Ohnmacht und blutige Stühle einstellten, nach denen bald der Tod erfolgte. In einem dritten Fall, über den von Plater¹⁾ berichtet wird, erfolgte gleichfalls der Tod durch Gastroenteritis. Auch Orfila²⁾ erzählt von Coloquintenintoxicationen, von denen mehrere, darunter einer mit tödtlichem Ausgang, von Carron d'Annecy genauer beschrieben sind. Andere letal verlaufene Fälle sind durch Koehler³⁾ und Christison⁴⁾ bekannt geworden. Im ersten dieser Fälle hatte die Kranke außer Coloquinten auch Aloë und spanischen Pfeffer zu sich genommen. Der Tod erfolgte erst nach 8 Tagen. Die Quantität der Coloquintentinctur betrug nach Koehler's Angabe 9,0 gramm, die der beiden andern Substanzen konnte nicht genau constatirt werden. Bei der von Christison mitgetheilten Vergiftung handelt es sich um 1,5 Drachmen Coloquintenpulver (wahrscheinlich Pulv. Colocynt. composit.).

Alle diese bisher erwähnten Vergiftungen werden von den genannten Autoren mehr beiläufig, gelegentlich ihrer Untersuchungen über die Wirkungen der Coloquinte, angeführt und findet sich bei keinem derselben die Angabe, daß eine gerichtliche Untersuchung eingeleitet oder ein chemischer Beweis für das Vorhandensein des Colocynthins geliefert worden wäre. Mehr Interesse beansprucht in dieser Beziehung eine von Thidy⁵⁾ mitgetheilte Vergiftung: „Eine junge Frau, welche sich stets einer guten Gesundheit erfreut hatte, nahm auf den Rath ihrer Freundin, um die cessirte Menstruation wieder hervorzurufen, am Abend des 5. Novembers Coloquintenpulver ein, dessen Menge nicht genau eruiert

1) Observ. p. 889. Basil. 1680.

2) Traité de Toxicol II, p. 93, Paris 1843.

3) Medic. Ztg. Berlin 1844. p. 104.

4) Abhandl. über d. Gift. Weimar 1831.

5) The Lancet 1868, I. p. 158.

werden konnte. Nach 6—8 Stunden erfolgten heftiges Erbrechen und Durchfälle, die bis zu ihrem Tode am Nachmittag des 7. Novämber andauerten. Die einige Tage nach dem Tode von Dr. Godfrey ausgeführte Section ergab keine wesentlichen pathologisch-anatomischen Veränderungen. Godfrey sagt, die Eingeweide wären gesund gewesen. Thidy, welcher nach 10 Tagen den Uterus und Magen mit seinem Inhalt zur Untersuchung erhielt, beschreibt die Schleimhaut des letzteren als sehr blaß. Der Magen enthielt etwa 16 Unzen einer hellgelben, säuerlich riechenden Flüssigkeit. Derselbe untersuchte den Bodenatz unter dem Mikroskop, konnte aber nicht die durch ihre Anordnung und ihren Bau botanisch-charakteristischen Zellen des schwammigen Samenträgers finden. Dann bemühte er sich durch Extraction mit Alcohol das Vorhandensein des bitteren Stoffs festzustellen, aber ohne Erfolg.

Abgesehen von diesen tödtlich verlaufenen Fällen giebt es in der Litteratur eine Menge anderer Vergiftungen mit Coloquinten, die nicht den Exitus letalis zur Folge hatten. Das eine Mal erholten sich die Patienten schon nach mehreren Tagen, das andre Mal war der Magendarmtractus so sehr angegriffen, daß die Betreffenden Jahre lang zu leiden hatten.

Die physiologischen Störungen und die pathologisch-anatomischen Veränderungen an Thieren sind schon Gegenstand vielfacher Untersuchungen gewesen. Als Versuchsobjecte dienten Hunde, Pferde, Schafe und Kaninchen. Im Anfang dieses Jahrhunderts haben sich vorzüglich Viborg¹⁾ und Orfila²⁾ mit dieser Frage beschäftigt. In einigen Fäl-

1) IV Bd. Abhandlung für Thierärzte.

2) Traité de Toxicol. II p. 90.

len konnten sie durch einige Drachmen Coloquintenpulver die Thiere tödten, in andern Fällen vertrugen diese grössere Quantitäten. Eine Ausnahme machten die Pferde, welchen ohne Schaden enorme Dosen gegeben werden konnten. Als Sectionsbefund giebt man übereinstimmend eine starke Gastroenteritis an, die sich in erster Linie im Mastdarm, in zweiter im Magen und am wenigsten im Dünndarm zu erkennen giebt. Hermbstädt ¹⁾ führt das geringe Ergriffen-sein der Dünndarmschleimhaut darauf zurück, daß der Inhalt hier schneller fortbewegt wird, während er im Magen und Dickdarm längere Zeit verweilt. Auch hat Orsila die Resorption des Colocynthins von Wunden aus nachgewiesen, indem er Hunden an der medialen Seite des Schenkels die Haut ablöste, die Wunde mit Coloquintenpulver bestreute und die Haut über derselben wieder vernähte. Bei der Section fand er dann eine lebhafte Entzündung des Mastdarms.

Ich habe hier noch die Thidy'schen Versuche mit dem Coloquintenpulver an Hunden anzuführen. Er stellte fest, daß nach einer Gabe von $3\frac{1}{2}$ Drachmen fast regelmäßig der Tod eintritt und zwar in 18—36 Stunden, bei grösseren Dosen früher. Thidy hat bei diesen Versuchen sich zugleich bemüht, zu bestimmen, nach wie langer Zeit der Nachweis des Coloquintenpulvers im Magen noch geliefert werden könne und kommt zu dem Resultate, daß derselbe immer möglich ist, wenn der Tod vor Ablauf von 20 Stunden nach Einführung des Pulvers in den Magen erfolgte.

Alle diese Experimente mit dem Pulver und Infus der Coloquinten haben indeß schon darum einen geringeren Werth, weil es sich nicht um die Wirkung eines einzigen, sondern

1) Orsila Toxicol. gén., übersetzt von Hermbstädt 3. Theil Berlin 1818.

verschiedener Stoffe handelt, deren gegenseitiges Verhältniß nicht immer das gleiche ist. Größeres Interesse beanspruchen daher die Versuche mit dem Colocynthin, welche von v. Schroff¹⁾, Sokolowski²⁾, Marmé³⁾, und Hiller⁴⁾, angestellt worden sind. Nach v. Schroff tödten 3—5 Decigramm Colocynthin Kaninchen binnen 4 Stunden durch weit ausgedehnte Gastroenteritis, nachdem vorher rasch auf einander folgende, flüssige Defäcationen erfolgt waren. Sokolowski fand bei seinen Untersuchungen, daß sowohl das Colocynthin als auch das durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure aus demselben dargestellte Colocynthein beim Menschen zu 0,03 gr. in 8 Stunden Kolik und Diarrhoe bedingten. Marmé, welcher an Hunden experimentirte, konnte hier nachweisen, daß erst bei 0,06 gr. breiige Kothmassen abgingen. Gab er dieselbe Quantität mehrere Tage hinter einander, so nahmen die Faeces eine flüssig breiige Beschaffenheit an und wurden häufig entleert. Hiller wandte bei Menschen Dosen von 0,01 gr. subcutan und im Klysma an und erzielte reichliche breiige Defaecationen mit mäßigen Kolikschmerzen. Er erwähnt, daß die Subcutanapplication sehr schmerzhaft ist.

Was die Geschichte der Darstellung des Colocynthin's betrifft, so sind die Coloquintenfrüchte zuerst von Meißner⁵⁾ einer genaueren Untersuchung unterworfen worden. Nach ihm haben sich Braconnot⁶⁾, Vauquelin⁷⁾, Lebour-

1) Lehrbuch der Pharmacol. 3. Aufl. 1868. p. 356.

2) *Disquis. compar. de Aloe et Colocynth. fructu*. Diss.-Inang. Dorpat 1859.

3) *Zschr. f. rat. Med.* 3. Reihe Bd. XXVI 1866, p. 61.

4) *Zschr. f. klin. Med.* Berlin 1882, p. 486.

5) *N. Jahrb. d. Pharm.* 1818. 22.

6) *Journ. de physique, de chimie* 1819.

7) *N. Jahrb. d. Pharm.* Bd. 2.

dais ¹⁾, Herberger ²⁾, Bastik ³⁾, Huebschmann ⁴⁾ und Walz ⁵⁾ mit der chemischen Untersuchung der Coloquinten beschäftigt. Herberger giebt Unterscheidungsmerkmale des Colocynthin's von Elaterin und Bryonin an, indem er ihr verschiedenes Verhalten bei hoher Temperatur, zu Wasser, Alcohol, Aether, Essigsäure und Gallustinctur, ferner ihr verschiedenes Aussehen hervorhebt. Von Farbenreactionen erwähnt er noch nichts. Seine Angaben sind zu ungenügend, als daß man sie zu einer gerichtlichen Untersuchung verwerthen könnte. Erst bei Walz findet sich die Angabe, daß Colocynthin durch conc. Schwefelsäure gelbroth gefärbt wird. Hier muß ich hinzufügen, daß der Farbenton nach einiger Zeit schön kirschroth wird. Eine andere, gleichfalls sehr wichtige Reaction hat Dragendorff ⁶⁾ gefunden: Colocynthin färbt sich durch Fröhde's Reagens intensiv kirschroth. Es wäre noch anzuführen, daß Colocynthin sich leicht in Wasser und Alcohol lösen läßt. Näheres über die Darstellungsweise des Colocynthin's und eine eingehende Kritik der einzelnen Methoden, sowie genaue Angaben über die Löslichkeitsverhältnisse finden sich in einer Mittheilung von Gustav Henke ⁷⁾. Die von vielen Autoren geschilderte gleiche Wirkung des Colocynthin's und Elaterins veranlaßte mich, auch über letzteres Untersuchungen anzustellen. Näheres über Elaterin, sowie eine Intoxication mit tödtlichem Ausgange folgt im zweiten Theil meiner Arbeit.

1) Ann. de chim. et de phys. 24.

2) Repert. d. Pharm. 35. 363.

3) Pharm. Journ. and. Transact. 10. 239.

4) Schweiz. Zeitschr. für Pharm. 3 Jahrg. 1858. 16.

5) N. Jahrb. d. Pharm. 1858. 225.

6) d. gerichtl.-chem. Ermittlung von Giften. St. Petersburg 1868.

7) Arch. d. Pharm. Bd. 221, Heft 3 p. 200, 1883.

Als ich mich an Herrn Professor Dragendorff mit der Bitte um ein Thema zu einer Inaugural-Dissertation wandte, schlug er mir vor, Versuche über den Nachweis des Colocynthins und Elaterins in thierischen Flüssigkeiten und Körperorganen anzustellen. Ferner sollte ich mich mit der Frage der Resorption und Elimination beider Substanzen aus dem Organismus beschäftigen und die Reactionen auf ihre Brauchbarkeit und Empfindlichkeit prüfen.

Das Colocynthin beansprucht auch insofern Interesse, als es seiner hochgradigen Bitterkeit wegen mitunter zur Fälschung des Biers benutzt sein soll. Für den Nachweis desselben im Bier hat Prof. Dragendorff eine Methode angegeben und brauche ich deswegen auf diese Frage nicht weiter einzugehen.

Colocynthin.

Bei meinen Untersuchungen über das Colocynthin bediente ich mich dreier Präparate: zwei derselben waren im pharmaceutischen Institut zu Dorpat dargestellt worden, das dritte von Herrn E. Merck in Darmstadt freundlichst zur Verfügung gestellt.

Um diese Praep. zu prüfen, liefs ich von einer wässrigen Lösung von 1:1000 Mengen, welche $\frac{1}{40}$ bis 1 milligr. Colocynthin entsprachen, auf Uhrgläsern verdunsten. Die Prüfung ergab Folgendes:

- 1) Conc. Schwefelsäure giebt schon bei $\frac{1}{20}$ milligr. eine allmählig eintretende schön rothgelbe, schliesslich vollkommen rothe Färbung.
- 2) Fröhde's Reagens erzeugt bei $\frac{1}{40}$ milligr. ziemlich schnell einen kirschrothen Farbenton.

3) Ebenso empfindlich ist die Reaction mit der von Mandelin ¹⁾ angegebenen Vanadinschwefelsäure (eine Lösung von 1 Th. Ammoniumvanadat in 200 Th. conc. Schwefelsäure wurde benutzt), durch welche in wenigen Secunden ein blutrother Fleck entsteht, der von einem blauen Hof umgeben ist.

Es wurde ferner reagirt:

4) Mit Alcoholschwefelsäure. Auch nach dem Erwärmen bleibt die Farbe gelb, zum Unterschied vom Solanin und Solanidin, welche roth gefärbt werden.

5) Dasselbe Verhalten zeigt Colocynthin gegen Selen-schwefelsäure.

6) Mit Carbolensäure angefeuchtet und mit einigen Tropfen Schwefelsäure versetzt, tritt sehr bald eine blutrothe, in ein Gelbroth übergehende Färbung ein. Diese Reaction, welche Lindo für Elaterin angegeben hat, ist indess bei kleineren Mengen der zu untersuchenden Substanz nicht verwerthbar, da man schon mit den beiden Reagentien allein eine, wenn auch nicht so intensive, rothe Färbung erzielen kann.

7) $\frac{1}{40}$ milligr. giebt, in einem Tropfen Wasser gelöst, nach Zusatz einer Tanninlösung eine geringe, $\frac{1}{4}$ milligr. eine deutliche, $\frac{1}{2}$ milligr. eine starke Trübung.

8) Mit basisch essigsaurem Blei erfolgt schon bei der kleinsten Menge eine Trübung.

Beim Nachweis des Colocynthin's bediente ich mich, als der am meisten charakteristischen Reactionen, der mit Schwefelsäure, Fröhde's Reagens und Vanadinschwefelsäure.

1) Pharm. Zschr. f. Russl. 1883.

Verhalten des Colocynthins gegen Ausschüttelungsflüssigkeiten.

0,1 gr. Colocynthin wird in 50 Ccm. Wasser gelöst, die Lösung mit 5 Tropfen verdünnter Schwefelsäure (1 : 8) angeäuert und successive mit je $\frac{1}{3}$ ihrer Menge Petroläther, Benzin und Chloroform ausgeschüttelt. Von den Ausschüttungsflüssigkeiten werden je 5 Ccm. verdunstet. Es zeigt sich, daß der Petroläther fast garnichts von der Substanz aufgenommen hat; beim Benzin sind die Reactionen schwach, beim Chloroform sehr deutlich. Zu erwähnen ist hier, daß bei der Benzinausgeschüttlung die Reaction mit Vanadinschwefelsäure sehr schnell eintritt, die mit Schwefelsäure nach längerer Zeit. Fröhde's Reagens giebt zuerst gar keine Reaction; erst nach $\frac{1}{2}$ Stunde tritt ein schmutzig kirschrother Farbenton ein, der von einer grünen Zone umgeben ist. In gleicher Weise machte ich die Ausschüttlung mit Schwefel- und Essigäther: auch hier bekam ich die charakteristischen Reactionen, in ersterem schwach, in letzterem ebenso intensiv wie bei der Chloroformausgeschüttlung. Colocynthin läßt sich auch aus neutraler und alkalischer Lösung ausschütteln, doch geht es aus neutraler Lösung weniger leicht in die Ausschüttungsflüssigkeiten über als aus saurer und aus alkalischer weniger als aus neutraler. Es ist somit die Ausschüttlung aus saurer Lösung am meisten zu empfehlen.

Darstellung und Prüfung des Colocinthins.

0,1 gr. Colocynthin, 50 Ccm. Wasser und 1 Ccm. conc. Schwefelsäure werden in einer Kochflasche, an welcher ein etwa $1\frac{1}{2}$ Meter langes Glasrohr in durchbohrtem Kork angebracht ist, eine Stunde durch eine Gasflamme erhitzt, so daß die Flüssigkeit schwach kocht. Bald nimmt sie eine

gelbe Farbe an, wird stark trübe und es erscheinen auf ihrer Oberfläche und an der Gefäßwand gelbbraune, harzige Flocken in großer Menge. Es wird nun die Ausschüttlung successive mit Petroläther, Benzin, Schwefeläther, Essigäther und Chloroform vorgenommen, wobei die Kochflasche vor jeder Ausschüttlung mit der betreffenden Ausschüttungsflüssigkeit ausgewaschen wird. Die harzigen Massen gehen zum größten Theil in das Benzin über.

Reactionen:

1) Schwefelsäure: Zuerst wird das Product der Chloroformauschüttung roth gefärbt, dann das des Essigäther, Benzin, Schwefeläther und schliesslich auch das des Petroläther. Die bei der Petrolätherauschüttung anfangs schwache, aber doch deutliche Reaction wird nach einer Stunde sehr intensiv und hält sich viele Stunden so. Am deutlichsten ist sie bei der Benzin- ziemlich schwach bei der Chloroformauschüttung, weil die Flüssigkeit schon vor Behandlung mit diesem den grösseren Theil des Colocyntheins abgegeben hatte. Bei einem andern Versuch, wo die Ausschüttung sogleich mit Chloroform vorgenommen wurde, ging in dasselbe sehr viel von der Substanz über.

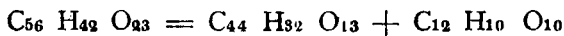
2) Fröhde's Reag.: Zuerst entsteht eine graue Farbe nach $\frac{1}{2}$ Stunde eine schmutzig kirschrothe, die bald darauf von einem grünen Saum begrenzt wird. Schliesslich zeigt die ganze Masse eine grüne Farbe.

3) Vanadinschwefelsäure: Die Schwefeläther-, Essigäther-, Petroläther- und Chloroformauschüttung geben eine Blaufärbung, welche bei den beiden letzten am schwächsten ausgeprägt ist. Bei der Benzinauschüttung tritt in der Mitte, wo der Rückstand am grössten ist, ein blutrother Fleck auf, um welchen sich eine dunkelblaue Zone bildet. Colocyn-

thein färbt sich also mit Vanadinschwefelsäure bei größeren Mengen blutroth, bei kleineren blau.

Da mir schon vorher das eigenthümliche Verhalten der Benzinausfällung gegen Fröhde's Reag. aufgefallen war, so prüfte ich die mir zu Gebote stehenden Präparate auf Verunreinigung mit Colocynthein, indem ich sie mehrmals hinter einander mit Benzin ausschüttelte, und in der That konnte ich diese Verunreinigung constatiren, denn bei der zweiten Ausschüttung wurde sehr wenig aufgenommen, bei der dritten fast gar nichts und bei der vierten nichts. Machte ich nun die Effigaether- oder Chloroformausschüttung, so bekam ich in den Rückständen dieser die schönsten Reactionen des Colocynthin's. Dieses verschiedene Verhalten zu den Ausschüttungsflüssigkeiten ist, um beide Substanzen von einander unterscheiden zu können, von ebenso großer Wichtigkeit, als der Unterschied der Farben auf Zusatz von Fröhde's Reag. Ich glaube voraussetzen zu dürfen, daß Colocynthin in Petrolaether und Benzin nicht übergeht, während Colocynthein von ersterer Flüssigkeit schwerer, von letzterer leichter aufgenommen wird. Andere charakteristische Reactionen für das Colocynthein, das viel schwerer in Wasser löslich ist als Colocynthin, zu finden, ist mir nicht gelungen.

Von Walz ist die Behauptung aufgestellt worden, daß das Colocynthin beim Kochen mit Säuren eine Spaltung in Rohrzucker und einen andern Körper, das Colocynthein, erfahre. Die Anwesenheit des Zuckers wollte er durch das Reducirtwerden der Fehling'schen Lösung beweisen; den dabei stattfindenden chemischen Prozeß hat er durch folgende Formel dargestellt ($C = 6$):



Colocynthin. Colocynthein. Rohrzucker.

Dieser Behauptung ist in neuerer Zeit, namentlich von Henke, widersprochen worden. Letzterer giebt an, daß schon bei ganz gelindem Erwärmen der einfachen Lösung ohne jeden Säurezusatz mit Fehling's Solution sehr bald Reduction eintritt. Ich habe zwar auch, gleich Walz, eine Reduction der Fehling'schen Lösung bei der Darstellung des Colocyntheins erhalten, glaube aber andererseits die Angabe Henke's bestätigen zu können. Wie aber dem auch sein mag, soviel ist sicher, daß das Colocynthin beim Kochen mit verdünnten Säuren in einen andern Körper verwandelt wird, der sich vom Colocynthin, wie ich bereits angeführt habe, wohl unterscheidet.

Der Unterschied zwischen Colocynthin und Colocynthein ist folgender:

1) Colocynthin läßt sich aus saurer Lösung leicht durch Chloroform und Essigäther ausschütteln, Colocynthein schon durch Petroläther und Benzin.

2) Colocynthin gibt mit Fröhde's Reagens sofort eine schöne kirschrothe Färbung, Colocynthein bleibt anfangs unverändert, färbt sich nach längerer Zeit schmutzig kirschroth.

3) Colocynthin ist leicht, Colocynthein schwer löslich in Wasser.

Bei den nun folgenden Versuchen wandte ich die von Prof. Dragendorff angegebene Methode an.

Versuche mit Harn, Blut und Speisebrei, welchen Colocynthin zugesetzt war.

H a r n:

Zu 3 Portionen Harn von je 100 Ccm. wurden die resp. Mengen von 0,01, 0,005 und 0,001 gm. Colocynthin hinzugesetzt, während eine vierte Portion, des Controlversuchs-

wegen von der Substanz frei bleibt. Nachdem die einzelnen Harnmengen mit 5 Tropfen verdünnter Schwefelsäure (1 : 8) versetzt worden, wurden sie mit Petroläther und dann mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformauschüttelung wurde einmal mit Wasser ausgewaschen und zu je 2 Ccm. verdunstet. Die Reaction mit Schwefelsäure, Fröhde's Reag. und Vanadinschwefelsäure war auch bei der kleinsten Portion deutlich, Gerbsäure gab bei der ersten Portion eine deutliche Trübung, bei der zweiten war diese kaum erkennbar, bei der schwächsten war sie nicht mehr wahrnehmbar, ebenso nicht bei der Portion, die kein Colocynthin enthielt. Hier traten auch die Farbenreactionen des Colocynthins nicht ein.

Blut.

Verfuch I. Zu 4 Portionen frischen Rinderbluts von je 100 Ccm. wurde Colocynthin in demselben Verhältniss, wie beim vorigen Versuch zugesetzt, jede Portion mit 10 Tropfen verdünnter Schwefelsäure angeäuert und 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Darauf wurden zu jeder derselben 300 Ccm. Alcohol (96 %) hinzugefügt, die Flaschen wurden einige Minuten geschüttelt, auf 24 Stunden in die Kälte gestellt, der Inhalt colirt, filtrirt und der Alcohol im Wasserbade abgedampft. Der Rest wurde zuerst mit Petroläther, dann mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformauschüttelung mit Wasser gewaschen und auf Ufischälchen zum Verdunsten gebracht.

Es traten keine Reactionen ein, da durch das Chloroform zugleich Zeretzungsproducte des Blutfarbstoffs aufgenommen wurden, welche die Reactionen des Colocynthins störten.

Verfuch II. Dieser wurde in derselben Weise wie der vorhergehende ausgeführt, nur wurden die nach dem Ab-

dampfen des Alcohols zurückbleibenden Flüssigkeiten nach der Behandlung mit Petrolaether dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt, von jeder Portion die Chloroformausschüttelungen gesammelt, mit Wasser gewaschen, filtrirt, die vereinigten Chloroformausschüttelungen destillirt, die Rückstände mit je 4 Ccm. kochenden Wassers $\frac{1}{4}$ Stunde auf dem Wasserbade erhitzt, dabei zu wiederholten Malen agitirt und dann durch ein kleines Filter gelassen. In gleicher Weise wurden die Rückstände noch einmal mit 3 Ccm. Wasser behandelt. Nachdem nun zu jeder Flasche 1 Tropfen verd. Schwefelsäure hinzugesetzt worden, wurde die Ausschüttelung mit Chloroform ausgeführt, das Chloroform mit Wasser gewaschen und wieder filtrirt. Das Filtrat wurde zu je 2 Ccm. zum Verdunften gebracht.

Nur mit Fröhde's Reagens trat bei der ersten und zweiten Portion eine schwachrothe, durch braunschwarze Beimengungen sehr undeutliche Färbung ein.

Verfuch III. Da ich also bei Anwendung des Chloroforms nicht zum Ziel kommen konnte, so wandte ich, denselben Weg wie beim ersten Verfuch einschlagend, den Essigäther zur Ausschüttelung an und erhielt damit recht befriedigende Resultate, indem sich auch die kleinste Menge des hinzugefügten Colocynthins nachweisen liefs.

Speisebrei.

Fein zerhacktes gebratenes Fleisch, Sauerkohl, gekochte Kartoffeln und zerriebenes Schwarzbrot aa 30 grm. wurden mit 500 Ccm. Wasser zu einem Brei eingerührt und auf kurze Zeit in die Wärme gestellt. Nach Zusatz von 0,1 grm. in Wasser gelöster Diastase wurde das Gemenge 6 Stunden einer Temperatur von 35—40° C. ausgesetzt, darauf mit 8

Ccm. Salzsäure (33 %) und 4 Ccm. 20fachen Witte'schen Pepsinweins versetzt und wieder auf 16 Stunden in derselben Temperatur stehen gelassen. Nach Ablauf dieser Zeit hatte die Masse einen intensiven Geruch nach Erbrochenem angenommen. Von diesem künstlichen Speisebrei wurden ebenfalls 4 Portionen zu je 100 Ccm. abgemessen und zu 3 derselben die vorhin erwähnten Mengen Colocynthin hinzugesetzt. Nachdem die Mischungen 20 Stunden in der Wärme gestanden, wurden sie colirt, zur Colatur 300 Ccm Alcohol hinzugesetzt, die Flaschen geschüttelt, auf 24 Stunden in die Kälte gestellt, der Inhalt filtrirt, dem Filtrate der Alcohol durch Verdunstung auf dem Wasserbade entzogen und der Rest mit Petroläther und Chloroform ausgeschüttelt.

Auch hier genügt diese Methode nicht, denn nur mit Fröhde's Reagens tritt eine geringe, durch Verunreinigungen undeutliche Rothfärbung ein.

Bessere Resultate giebt die dem zweiten mit Blut angestellten Versuch analoge Methode, indem hier bei den Portionen, zu welchen 0,01 und 0,005 gr. Colocynthin zugesetzt wurde, die Reactionen deutlich sind; am besten bewährt sich jedoch auch beim Speisebrei der Essigäther als Ausschüttelungsflüssigkeit, da sich bei Anwendung desselben auch 0,001 gr. Colocynthin nachweisen läßt.

Vorversuche zum Nachweis des Colocyntheins im Blut, Harn und Speisebrei.

Colocynthein wird wie p. 13 beschrieben dargestellt, durch mehrmaliges Ausschütteln mit Benzin in diesem gelöst, die Benzinausschüttelungen mit Wasser gewaschen, filtrirt und das Benzin durch Destillation entfernt. Der zurückbleibende gelbe Rückstand wird in 3 Ccm. Alcohol

(96 %) gelöst und von der alcoholischen Lösung je 1 Ccm. zu 100 Ccm. Harn, Blut und Speisebrei gebracht. Die Untersuchungsmethode ist beim Harn dieselbe wie vorher; beim Blut und Speisebrei entspricht sie dem dritten Versuch. Als Ausschüttelungsflüssigkeiten werden Petrolaether, Benzin zweimal nach einander und schliesslich Essigaether angewandt.

Die Reactionen sind in der Petrolaether-Ausschüttelung schwach, in der mit Benzin stark, in der mit Essigaether gar nicht vorhanden.

Vorversuche mit gefaulten Flüssigkeiten.

Um den Einfluss der Fäulniss auf das Colocynthin zu ermitteln, wurden je 100 Ccm. Harn, Blut und Speisebrei mit dem resp. Mengen 0,01 und 0,001 gr. Colocynthin vermengt und in leicht verkorkten Flaschen 4 Monate lang der Fäulniss bei Zimmertemperatur überlassen und darauf die Untersuchung in der angegebenen Weise ausgeführt.

Auch 0,001 gr. lässt sich in allen 3 Mischungen nachweisen. Es erweist sich aber, dass ein Theil des Colocynthins in Colocynthein umgewandelt ist.

Versuche an Thieren.

Verfuch I. Einen Kater von 3700 gr. Körpergewicht werden 0,2 gr. Colocynthin in wässriger Lösung mit der Schlundsonde beigebracht. Nach 4 Stunden wird das Thier strangulirt, wobei etwa 30 Ccm. Harn entleert werden. Die sogleich nach erfolgtem Tode vorgenommene Section ergibt eine ziemlich starke Entzündung der Schleimhaut des Magens und Duodenums. Der übrige Theil des Dünndarms

ist nur schwach geröthet, während der Dickdarm und besonders das Rectum stark afficirt sind.

Untersucht wurden auf Colocynthin resp. Colocynthein das Blut und Herz, Lungen, Leber, Milz, Nieren, Harn, Magen, Dünndarm und Dickdarm. Nachdem die Organe zerkleinert, und mit angeäuertem Wasser veretzt worden, wurden sie in gleicher Weise wie das Blut in den Vorversuchen weiter behandelt. Die Ausschüttlung der nach Entfernung des Alkohols zurückbleibenden Flüssigkeit wird einmal mit Petrolaether, dreimal mit Benzin und einmal mit Essigaether gemacht.

Petrolaetherausschüttlung.

Die Colocyntheinreactionen sind deutlich im Dickdarm Dünndarm, Magen und in der Leber, schwach im Harn und Blut, kaum bemerkbar in den übrigen Organen.

Benzinausschüttlung.

Derfelbe Befund, nur sind die Färbungen intensiver.

Essigaetherausschüttlung.

Deutliche Colocynthinreactionen, am intensivsten im Magendarmtractus und in der Leber.

Verfuch II. Einen Kater von 3510 gr. Körpergewicht wird 0,4 gr. Colocynthin in derselben Weise eingeführt. Eine Stunde darauf werden zum Theil feste, zum Theil flüssige Faeces entleert, $\frac{1}{2}$ Stunde nachher schleimig-blutige und drei Stunden nach erfolgter Gabe blutige. Das anfangs unruhige Thier wird nach Verlauf einer Stunde apathisch, schreit und hat einen wankenden Gang. Harn

wird bis zu der 9 Stunden nach Einführung des Colocynthins ausgeführten Strangulation nicht entleert.

Bei der bald nach dem Tode gemachten Section finden sich die im vorigen Versuch geschilderten Entzündungsercheinungen in viel höherem Grade ausgeprägt. Namentlich der Magen und das Rectum zeigen bedeutende Veränderungen ihrer Schleimhaut, welche mit einer blutigen Flüssigkeit bedeckt ist. Auch die Muscularis der betreffenden Organe weist Blutaustritte auf. Die Affection der Dünndarmschleimhaut ist bedeutend geringer. Die Harnblasenschleimhaut zeigt sowohl bei diesem als auch beim vorhergehenden Versuch keine bemerkbaren Veränderungen.

Das Resultat der Analyse war folgendes: Magen Dünndarm, Dickdarm, Leber, Harn und Galle zeigen starke Colocynthin- und Colocyntheinreactionen, Blut und Niere schwächere, Lunge und Milz schwache. Die eine Stunde nach Eingabe des Gifts ausgeschiedenen Faeces weisen ziemlich schwache Reactionen auf, die späteren sehr intensive.

Um zu ermitteln, ob das Colocynthin sich auch dann nachweisen lasse, wenn es in kleineren Dosen gegeben wird, machte ich den folgenden Versuch.

Verfuch III. Eine trächtige Katze von 3400 grm. Körpergewicht erhält 0,1 gr. Colocynthin vermittelst der Schlundsonde. Nach 2 Stunden erfolgt eine flüssigschleimige Defaecation, nach 3 Stunden eine flüssigblutige, nach 7 Stunden werden braunrothe Faeces entleert. Um 8 Uhr abends wird das Thier strangulirt, wobei ca. 10 Ccm. Harn aufgefangen werden. Der Sectionsbefund ist derselbe wie früher; die entzündlichen Veränderungen des Magendarmtractus sind etwas deutlicher als bei der zuerst secirten Katze. Untersucht werden außer den Excrementen und den bisher erwähnten Organen auch der Uterus und die der Gröfse

einer Maus entsprechenden Embryonen: Colocynthin und Colocynthein lassen sich im ganzen Magendarmtractus, Uterus, Blut, in der Leber und in den Embryonen nachweisen, in der Niere sind sie in geringer Menge vorhanden, in der Milz und Lunge nicht nachweisbar. Am deutlichsten sind die Reactionen in den zum zweiten und dritten Mal erfolgten Darmentleerungen, schwächer im Harn.

Verfuch IV. Ein Kater von 3600 gr. Körpergewicht erhält den 28. März um 1 Uhr mittags 0,25 gr. Colocynthin mit der Schlundsonde. Der nach 2 Stunden gelassene Harn zeigt deutliche Reactionen. Bald nach dem Harnlassen erfolgt ein geringes Erbrechen. Im Laufe der nächsten 2 Stunden finden 3 Defäcationen statt, welche die bei den früheren Experimenten geschilderte Beschaffenheit zeigen. Auch hier ist in der ersten Portion wenig Colocynthin resp. Colocynthein nachweisbar, in den beiden andern viel. Der Harn vom 29., 30. und 31. März zeigt deutliche Reactionen, vom 1. bis zum 8. April läßt sich auch noch im Harn die Substanz nachweisen, später nicht mehr. Den 2. Tag nach Eingabe des Colocynthin's werden keine Faeces entleert, den 3. Tag feste Faeces von dunkler Farbe. Auch in den Faeces gelingt der Nachweis nur bis zum 8. April.

Ein anderer Versuch, der bei einer Hündin mit 0,2 gr. Col. angestellt wurde, ergab dieselben Resultate.

Verfuch V. Einem Kater von 4100 gr. Körpergewicht werden 0,15 gr. Colocynthin in wässriger Lösung mit der Pravaz'schen Spritze in das Unterhautzellgewebe injicirt. Nach Verlauf einer Stunde werden 90 Ccm. Harn entleert, in welchem sich Colocynthin und Colocynthein nachweisen lassen. 12 Stunden nach der Injection erfolgen mehrere Darmentleerungen, welche anfangs theilweise hart, theilweise weich sind, später eine schleimige und schliesslich eine dünnflüssige

Befchaffenheit zeigen. Die letzterwähnten Faeces sind durch Beimengung vom Blut röthlich gefärbt.

Faeces I: schwache Reactionen in der Benzinausschüttlung, stärkere in der mit Essigäther.

Faeces II: in den Rückständen beider Ausschüttungsflüssigkeiten deutliche Reactionen.

Faeces III: sehr intensive Reactionen.

Der am folgenden Tag gelassene Harn (20 Ccm.) enthält wenig von den Substanzen, der nach 48 Stunden gelassene reichlich, während die Reactionen in der bald darauf folgenden harten Darmentleerung ziemlich schwach sind. Die Untersuchung der Excremente wurde nur bis zum 5. Tage fortgesetzt und gelang in dieser Zeit noch der Nachweis des Colocynthin's und Colocynthein's.

Versuch VI. Einer 2530 gr. schweren Katze wurde dieselbe Menge Colocynthin subcutan applicirt. Nach 6 Stunden mehrere Darmentleerungen von derselben Beschaffenheit wie im vorigen Versuch, nach 7 Stunden heftiges Erbrechen mit Galle gefärbter Massen. Schon bald nach der Injection wurde das Thier sehr unruhig, schrie, später wurde der Gang unsicher und zuletzt vermochte das Thier gar nicht mehr zu gehen. 9 Stunden nach der Injection wurde es strangulirt.

Section: Magen stark contrahirt, dem Umfang des Dickdarms entsprechend, ohne Inhalt. Schleimhaut normal. Der Dünndarm zeigt nichts Abnormes; Schleimhaut, des geringe Mengen flüssiger Fäces enthaltenden, durch Gase stark ausgedehnten Dickdarms etwas entzündet. Harnblasenschleimhaut blaß, in der Harnblase 30 Ccm. dunkelbraunen Harns.

Resultate der Analyse: deutliche Reactionen finden sich in den Excrementen, in der Niere, Leber, Galle, im Blut und Dickdarm, in den übrigen Organen sehr schwache,

Verfuch VII. Um zu ermitteln, ob die Zerfetzung und Reforption des Colocynthins schon im Magen oder erst im Dünndarm stattfindet, werden einer Katze nach Abbindung des Magens am Pylorus 0,3 gr. Colocynthin mit der Schlundsonde eingeführt. Da indeß nach dem Erwachen aus der Narcofe heftiges Erbrechen erfolgt, wird dieselbe Menge noch einmal gegeben und der Oesophagus ligirt. In dem nach 2 Stunden gelassenen Harn und den nach 4 Stunden ausgeschiedenen Faeces ist reichlich Colocynthin und Colocynthein nachweisbar. 6 Stunden nach der Operation wird das Thier strangulirt.

Section: Magen und Oesophagus stark ectatisch durch Gafe, festen und flüssigen Inhalt; Schleimhaut des Magens hochgradig entzündet. Dünndarmschleimhaut stellenweise injicirt, Mastdarmschleimhaut zeigt geringe entzündliche Veränderungen. Harnblase leer, Schleimhaut blafs.

Resultate der Analyse: Im Magen intensive Colocynthin- und Colocyntheinreactionen, im Blut, Dickdarm, Dünndarm und in der Leber schwache, in den übrigen Organen nichts nachweisbar.

Zur Controle wird ein anderer Versuch in derselben Weise ausgeführt. Die Resultate sind genau dieselben.

Verfuch VIII. 0,4 grm Colocynthin, $\frac{1}{2}$ Ccm. conc. Schwefelsäure und 25 Ccm. Wasser werden über eine Stunde gekocht, die Säure durch Natr. carbonic. neutralisirt und das so bereitete Colocynthein einem 2900 grm. schweren Kater mit der Schlundsonde eingeführt. Schon nach 1 Stunde zeigen sich bedeutende Intoxicationerscheinungen: Schmerz, unsicherer Gang, blutige Fäces, schließlic Unvermögen zu gehen. Nach 10 Stunden erfolgte der Tod.

Section: Im Magendarmtractus finden sich ähnliche pathologisch-anatomische Veränderungen, wie nach Eingabe von Colocynthin, nur sind sie viel mehr zu Tage tretend:

die Schleimhaut des Magens und Rectums ist auf der Höhe der Falten arrodirt, zum Theil mit Schorfen bedeckt, die Dünndarmschleimhaut stark entzündet.

Resultate der Analyse: Sowohl in den Fäces als auch in den Organen ist Colocynthein nachzuweisen. Dieses läßt sich durch Benzin vollkommen entfernen, so daß bei der Essigätherausschüttelung keine Reactionen eintreten.

Versuch IX. Einer Katze von 3200 grm. Körpergewicht wird dieselbe Menge Colocynthein per os eingeführt. Nach 5 Stunden 30 Ccm. Harn. Tod nach 12 Stunden.

Im Harn ist Colocynthein nachweisbar, in den Organen derselbe Befund wie früher.

Versuch X. Ein Kater von 3250 grm. erhält 0,3 grm. Colocynthin per os. Nach 12 Stunden wird er strangulirt und unmittelbar darauf secirt.

Die zerkleinerten Organe, ebenso die Excremente werden in leicht verkorkten Flaschen 4 Wochen bei Zimmertemperatur stehen gelassen und nach Ablauf dieser Zeit ebenso wie in den früheren Versuchen behandelt.

Der größte Theil des Colocynthins ist in Colocynthein verwandelt, die Essigätherausschüttelungen geben nach Behandlung mit Benzin nur schwache Reactionen (mit Ausnahme der Faeces).

Résumé.

Aus den angeführten Untersuchungen geht hervor, daß das Colocynthin und Colocynthein sich ohne Schwierigkeit sowohl in den Organen als auch Excrementen nachweisen lassen. Die Empfindlichkeit der Reactionen ist eine sehr große und lassen sich beide Substanzen durch ihr verschiedenes Verhalten zu Fröhde's. Reag. und zu den Ausschüttelflüssigkeiten wohl von einander unterscheiden. Es findet sowohl

vom Magen als auch vom Darm aus eine Aufnahme in's Blut und (beim Colocynthin) theilweise Umwandlung in Colocynthein statt, doch ist die Resorption von Seiten des Magens bedeutend geringer als von Seiten des Dünndarms. Ein Theil verläßt den Organismus durch den Harn, ein anderer gröfserer Theil wird im Verlaufe von 24 Stunden durch die Faeces ausgeschieden, ein dritter Theil lagert sich in der Leber ab und gelangt von hier mit der Galle wieder in den Darm. Da Colocynthin resp. Colocynthein noch nach 12 Tagen in den Faeces nachzuweisen ist und die Galle reichliche Mengen beider Substanzen aufweist, so ist die Annahme berechtigt, dafs der gröfste Theil, welcher resorbirt wurde in der Leber abgelagert wird. Spielt ja doch die Leber überhaupt für die Retention von Giften eine grofse Rolle! Andererseits gelangt ein anderer Theil von der Leber wieder in die Blutbahn und von hier in den Harn, wo gleichfalls der Nachweis noch nach 12 Tagen möglich ist.

Der chemische Nachweis mufs immer geliefert werden können, selbst wenn die Leiche und die Excremente Monate lang gelegen haben. — Am sichersten gelingt derselbe in den Faeces und im Harn der ersten Tage, nächstdem im Dickdarm, Dünndarm und in der Leber.

Vergleicht man das Colocynthin und Colocynthein in Bezug auf ihre physiologischen Wirkungen, so wäre anzuführen, dafs letzteres die toxischen Eigenschaften in höherem Grade besitzt. Es gelang mir nicht, durch 0,4 gm. Colocynthin den Tod bei Katzen herbeizuführen, während die gleiche Menge Colocynthein bei 2 andern Katzen den Exitus letalis zur Folge hatte. Auch wirkt das letztere viel stärker local irritirend, denn wenn auch nach Eingabe von 0,4 gm. Colocynthin der Magen, der obere und untere Theil des Dünndarms, der Dickdarm und namentlich der Mastdarm eine

bedeutende Affection ihrer Schleimhaut aufwiesen, so waren doch dieselben Erscheinungen nach Einführung des Colocyntheins in viel höherem Grade ausgesprochen. Die sichtbaren Störungen des Allgemeinenbefindens dauern bei nicht zu grossen Dosen Colocynthin's z. B. bei 0,25 grm. nur bis zum zweiten Tag. Eine Affection des Harnapparats habe ich bei meinen Untersuchungen nicht constatiren können. -- Ich habe bei meinen Thierexperimenten, da sie nicht den Zweck hatten, die pathologisch-anatomischen Veränderungen und physiologischen Erscheinungen zu eruiren, nur den besonders hervortretenden Vergiftungssymptomen meine Aufmerksamkeit zugewandt, wobei ich nur den Magendarmtractus und Harnapparat einer besonderen Untersuchung unterwarf. Die Allgemeinerscheinungen bei grossen Dosen, wie z. B. die Unruhe, den schwankenden Gang und schliesslich das Unvermögen der Thiere, zu gehen, möchte ich nicht allein der starken Entzündung des Magendarmtractus zuschreiben, sondern auch der Einwirkung auf das Centralnervensystem durch Vermittlung des Bluts.

Auf trächtige Thiere äussert das Colocynthin eine sehr energische Wirkung: Die Entzündung im Rectum ist schon nach verhältnissmässig kleinen Gaben sehr intensiv. Auch durch die Placenta geht es auf den Fötus über, in welchem es in reichlicher Menge zu finden ist.

In Betreff der subcutanen Anwendung des Colocynthins hätte ich noch zu bemerken, dass diese, wie Hiller an Menschen bewiesen hat, in kleinen Dosen (0,01 grm) wohl gestattet ist, indess muss man sich wohl hüten, grosse Mengen zu injiciren, da diese ausser der abführenden Wirkung zugleich ernstliche Störungen des Allgemeinbefindens nach sich ziehen.

Elaterin.

Das im Fruchtsaft der *Momordica Elaterium* Linn. enthaltene Elaterin ist zuerst von Morries¹⁾ dargestellt worden. Er sowohl als auch Cl. Marquart²⁾, Golding-Bird³⁾, Zwenger⁴⁾, H. Koehler⁵⁾ und andere Autoren halten es für ein in sehr kleinen Gaben sicher wirkendes Drahticum, das, in größeren Dosen gegeben, den Tod nach sich ziehen könne. Genauere Untersuchungen über die physiologische Wirkung des Elaterins sind von Morrus⁶⁾ Golding-Bird, v. Schroff⁷⁾, Wolodzko⁸⁾, insbesondere von Koehler angestellt worden. Morrus und Golding-Bird erzielten bei Kranken schon bei 3—4 Millgrm. Erbrechen und Durchfall, Wolodzko fand bei sich 5 Millgr. in einer Stunde stark nauseos wirkend v. Schroff führt Selbstversuche zweier seiner Schüler an, welche ein ähnliches Resultat erreichten. Bei Kaninchen sah v. Schroff durch 0,2 grm. Elaterin den Tod eintreten. Zu ganz entgegengesetzten Resultaten ist Hiller gekommen, welcher sich, ebenso wie ich, eines Merck'schen Präparats bediente. In seinen Versuchen erwies sich Elaterin bis zu 0,05 grm. bei innerlicher Darreichung an Menschen ganz wirkungslos.

Von Elaterinvergiftung an Menschen ist nur ein Fall in der Litteratur bekannt. Craig⁹⁾ erzählt, daß eine 70jährige

1) Buchners Repert. für die Pharm. 39. p. 134. 1831.

2) *ibid.* 46. p. 8. 1833.

3) *ibid.* 73 p. 22. 1841.

4) Ann. d. Chem. u. Pharm. 43. p. 359.

5) Virch. Arch. Bd. I. p. 375.

6) Annal. der Pharm. 2. 366.

7) Lehrbuch d. Pharm. 1868 p. 357.

8) De materiis ad Elaterii ordin. pertinent. Diss. Inaugural. Dorpat 1857.

9) Americ. Journ. Pharm. Juli 1862, p. 373.

Dame, bei welcher 0,01 grm. Elaterin gegen Wassertucht angewandt wurde, in Folge dieses Mittels gestorben sei.

Als pathologisch-anatomischen Befund wird von Morrus und Schroff eine heftige Gastroenteritis angegeben.

Am eingehendsten von allen Autoren hat sich Koehler mit den Untersuchungen über Elaterin beschäftigt. Ausser historischen Daten und physiologischen Experimenten findet sich in seiner Arbeit eine genaue Analyse über den Gehalt des Fruchtsafts der Momord. Elater. Linn. an Elaterin in verschiedenen Monaten, ferner eine chemische Prüfung des Elaterins.

Koehler führt auch zuerst die mit conc. Salzsäure und conc. Schwefelsäure entstehende Farbenreaction an, die ich später genauer beschreiben werde. Bisher war ausser der von Zwenger angegebenen Reaction mit Schwefelsäure keine andere brauchbare bekannt.

Desgleichen prüft Koehler, in welche Ausschüttelungsflüssigkeiten das Elaterin übergeht, ob — aus saurer, alkalischer oder neutraler Lösung.

Zum Schluss giebt er eine Methode an, nach welcher sich Elaterin im Harn, Magen-, Darminhalte und in der Galle nachweisen lasse.

Im Harn glaubt er es zu wiederholten Malen bei Kaninchen und Hunden nach subcutaner Application und Einführung per os nachgewiesen zu haben, indem er es aus saurer Lösung mit Petrolaether ausschüttelte und in den Rückständen dieser Ausschüttelungsflüssigkeit fand.

Befonders hervorheben möchte ich hier die Angaben Koehlers über das Verhalten des Elaterins zu Ausschüttelungsflüssigkeiten, weil sie mit meinen Befunden in diametralem Gegensatz stehen. Koehler sagt, Elaterin ginge aus saurer Lösung in Petrolaether leicht, in Chloroform theil-

weise, in Benzin gar nicht über, ich dagegen konnte bei mehrmals wiederholten Versuchen im Petroläther keine Spur, im Benzin und Chloroform reichlich Elaterin nachweisen.

Auch Prof. Dragendorff¹⁾ hat einige Jahre vor Koehler die Aufnahme des Elaterins aus saurer Lösung in Petroläther angegeben, doch erwähnt er dessen in der ersten 1868 erschienene Auflagen seiner „Ermittelung der Gifte“ nicht mehr und theilte mir mit, daß es sich damals um ein Versehen gehandelt habe, indem anstatt Petroläther Benzin gesetzt wurde.

Elaterin ist in Wasser unlöslich, in kaltem Alcohol schwer (1 : 125 nach Golding-Bird), in siedenden Alcohol leicht löslich; es krystallisirt in farblosen glänzenden sechsseitigen Tafeln.

Der Gang der Untersuchung, den ich beim Elaterin einschlug, war genau derselbe wie beim Colocythin. Da das Elaterin sich als vollkommen unlöslich in Wasser erwies, so bereitete ich mir eine alcoholische Lösung (1 : 1000), von welcher ich Quantitäten verdunsten liefs, welche $\frac{1}{40}$, $\frac{1}{4}$ und $\frac{1}{2}$ Milligr. enthielten.

Reactionen des Elaterins.

1) Conc. Schwefelsäure: Anfangs zeigt sich eine bläsgelbe Färbung, nach einigen Minuten bildet sich bei der grössten Portion ein rother Saum, bald auch bei allen anderen. Später wird die ganze Masse schön kirschroth und hält sich so viele Stunden.

1) Pharm. Zeitschr. f. Russland, Jahrg. VI. 1867 p. 665.

2) Fröhd's Reag.: Die zuerst grüne Färbung geht bald in Braun über, wird dann schwach rothbraun und verblasst schliesslich.

3) Nach Anfeuchtung mit Carbolensäure tritt auf Zusatz einiger Tropfen Schwefelsäure fast momentan ein kirschrother Farbenton ein. Carbolensäure allein wird meistens mit Schwefelsäure nur blafsroth.

4) Vanadinschwefelsäure (es wird dieselbe Concentration wie beim Colocynthin angewandt). Schon bei $\frac{1}{40}$ Millgr. entsteht eine prachtvoll blaue Färbung, später eine hellgrüne, schliesslich eine rothbraune.

5) Mit Gerbsäure entsteht eine flockige Trübung.

6) Nach Anfeuchtung mit Selenäure tritt auf Zusatz von Schwefelsäure in wenigen Secunden eine Rothfärbung ein, welche indess nicht so intensiv wie die mit conc. Schwefelsäure allein, sondern mehr blafsroth ist.

7) Beim Erwärmen mit Alkoholschwefelsäure erhält man nur eine gelbliche Färbung.

8) Gut verwerthbar ist die von Koehler angegebene Reaction. Er versetzt die Substanz mit einigen Tropfen conc. Salzsäure, in welcher sich das Elaterin löst, verdunstet die Säure auf dem Wasserbade, wäscht den weissen amorphen Rückstand mit kochendem Wasser und erhält auf Zusatz von conc. Schwefelsäure eine amaranthrothe Färbung. Sie ist nicht so empfindlich wie die Reaction 1, 4 und 6; erst bei $\frac{1}{4}$ Millgr. ist sie deutlich wahrnehmbar.

Beim Nachweis des Elaterins bediente ich mich der Reactionen 1, 4, 6 und 8. Es ist zu erwähnen, dass die Reactionen des Elaterins langsam, oft erst nach einer Stunde, eintreten; nur die Reaction mit Vanadinschwefelsäure macht hievon eine Ausnahme.

Vorversuche über Isolirung des Elaterins durch verschiedene Ausschüttungsflüssigkeiten.

Zu 50 Ccm. Wasser wurde 0,01 gr. in Alkohol gelösten Elaterins gebracht und die Flüssigkeit der Reihe nach mit Petrolaether, Benzin und Chloroform ausgeschüttelt. In die erstgenannte Flüssigkeit ging nichts über, in Benzin fast alles, in Chloroform wenig, da die Hauptmenge bereits durch Benzin entfernt worden war. Wandte man nur Chloroform oder Essigaether an, so liefs sich in den Rückständen derselben reichlich Elaterin nachweisen.¹⁾

Nachweis des Elaterins im Harn, Blut und Speisebrei.

Die Methode wie beim Colocynthin wird angewandt. Als Ausschüttungsflüssigkeiten werden benutzt zuerst Petrolaether, darauf Benzin oder Essigaether. Das Elaterin wird nicht in alkoholischer Lösung, sondern in Pulverform, mit Zucker vermengt, zugefetzt. Der Nachweis des Elaterins gelingt auch bei 0,001 grm. Dieselben Resultate erzielte ich im Harn, Blut und Speisebrei, welche nach Zusatz von 0,01 und 0,001 grm. Elaterin der Fäulnis bei Zimmertemperatur ausgesetzt worden waren.

1) **Versuche mit Bryonin.** Da sich das Bryonin in seiner Wirkung ähnlich dem Colocynthin und Elaterin verhält, so machte ich den Versuch, sein Verhalten zu Reagentien und Ausschüttungsflüssigkeiten genauer festzustellen, damit es eventuell von den beiden andern Substanzen unterschieden werden könne.

Die Resultate sind folgende: Bryonin löst sich leicht in Wasser und Alkohol. Aus saurer Lösung wird es von Petrolaether gar nicht, von Benzin, Chloroform und Essigaether leicht aufgenommen. Fröhde's Reag., Schwefelsäure und Selenschwefelsäure erzeugen eine schmutziggelbe, Vanadinschwefelsäure eine blauviolette Färbung.

Es lässt sich mithin das Bryonin sehr wohl von Colocynthin, Colocynthein und Elaterin unterscheiden.

Versuche an Thieren.

Einem 3000 grm. schweren Kater wurden 0,2 grm. Elaterin, in Wasser suspendirt, mit der Schlundsonde eingeführt. Nach 2 Stunden wurden graugefärbte dünnflüssige Faeces entleert, nach 3 Stunden 50 Ccm. Harn, nach 7 Stunden erfolgte eine schleimige, braungefärbte Darmentleerung. Das Thier, an dem sonst nichts Pathologisches bemerkbar war, wurde 9 Stunden nach Eingabe des Elaterins strangulirt.

Sectionsbefund: Magen, oberer und unterer Theil des Dünndarms mäßig entzündet, Dickdarm zeigt intensivere Entzündungserscheinungen. Blutaustritte in der Schleimhaut des Magendarmtractus nicht wahrnehmbar.

Die Organe wurden zerkleinert und ebenso wie bei den Versuchen mit Colocynthin weiter behandelt.

Resultate der Analyse: Im Magen sehr schwache, im Dünndarm deutlichere, im Dickdarm und in den Faeces intensive Reactionen. Im Harn und in den bisher nicht erwähnten Organen kein Elaterin nachweisbar.

Versuche die bei 2 andern Katzen mit 0,2 resp. 0,3 grm. Elaterin angestellt wurden, ergaben dieselben Resultate.

Um zu prüfen, ob nicht doch eine Fehlerquelle in der angewandten Methode lag und das Elaterin durch den Magensaft, die Galle oder das Pankreassecrät in eine resorbirbare Form gebracht werde, machte ich in gleicher Weise wie A. Neumann¹⁾ Versuche im Dialysator. Ich vermengte je 0,5 grm. Elaterin mit je 100 Ccm. Magensaft, Galle und Pankreasflüssigkeit und brachte jede der genannten Flüssigkeiten in einen Dialysator. Als äußere Flüssigkeit wurde Wasser benutzt, in dem eine geringe Menge Natr. phosphor. gelöst war. Auch nach 7 Stunden liefs sich in keiner der äußeren Flüssigkeiten auch nur eine Spur von Elaterin nachweisen.

¹⁾ Der forensisch-chemische Nachweis des Santonin. Inaug.-Diss. Dorpat 1883.

R e s u m é.

Meine Untersuchungen haben mich zu dem Resultat geführt, daß ich im Gegensatz zu Koehler das Elaterin weder im Blut noch in den Körperorganen mit Ausnahme des Magendarmtractus nachzuweisen im Stande war. Während ferner in den Faeces Elaterin in großer Menge zu finden war, liefs sich im Harn keine Spur nachweisen. Aus dem eben erwähnten negativen Befunde geht hervor, daß das Elaterin gar nicht oder in so kleinen Mengen in das Blut aufgenommen wird, daß ein Nachweis desselben nicht möglich ist. Koehler hat entweder seine Versuche nicht mit der gehörigen Präcision ausgeführt, oder, was weniger wahrscheinlich ist, er hat es mit einer ganz andern Substanz zu thun gehabt. Ich sage darum „weniger wahrscheinlich“ weil er einmal sich sehr eingehend mit der Darstellung des Elaterins beschäftigt hat, ferner, weil seine Reactionen, die Unlöslichkeit des Elaterins in Wasser, die Löslichkeit in Alcohol mit meinen Resultaten übereinstimmen.

Ferner weichen die Ergebnisse meiner Experimente von den Angaben ab, welche Schroff, Wolodsko u. a. gemacht haben: weder habe ich bei den Thierversuchen die von ihnen geschilderte hochgradige Entzündung des Magendarmtractus gefunden, noch sind die Thiere zu Grunde gegangen. Die Gastroenteritis war im Gegentheil sehr mäßig, die Darmausleerungen nicht einmal blutig. Auch Hiller konnte nicht nur keine toxische Wirkung mit Gaben von 5 Ctrgr. erzielen, sondern überhaupt gar keine.

Die Ausscheidung des Elaterins aus dem Darmtractus geht sehr schnell vor sich, denn schon nach 9 Stunden ist es im Magen fast gar nicht, im Dünndarm nur noch in geringen Quantitäten vorhanden. — Durch den Fäulnißprozeß wird es in 4 Wochen nicht zersetzt.



Thesen.

- 1) Bei länger fortgesetztem Chiningebrauch muß von Zeit zu Zeit eine Prüfung der Sehschärfe und Untersuchung des Augenhintergrundes vorgenommen werden.
 - 2) Für den Erfolg einer Kataraktoperation ist die Schädelconfiguration von wesentlichen Belang.
 3. Die Fehling'sche Probe ist unzuverlässig für den Nachweis von Traubenzucker im Harn.
 - 4) Kairin kann Chinin in der Privatpraxis nicht ersetzen.
 - 5) Elaterin ist ein vorzügliches Drasticum.
 - 6) Die subcutane Anwendung des Colocynthins ist sehr empfehlenswerth.
-